Aus der

Abteilung für Zentrale Diagnostik
der Universitätskliniken Essen
(Direktor: Prof. Dr. med. Engelmeier)

und der

Abteilung für Anästhesiologie
der Städtischen Kliniken Duisburg
(Leiter: PD Dr. med. H. Montel)

Die kombinierte Anwendung von dem Opioid Alfentanil und dem Hypnotikum Etomidat

Eine Untersuchung im Vergleich zur Methohexital-Halothan-Narkose bei gynäkologischen Eingriffen

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Vorgelegt
von
Mirko Milutinovic

1985

VER.
LEDEN
BIB.

Aus der

Abteilung für Zentrale Diagnostik
der Universitätskliniken Essen
(Direktor: Prof. Dr. med. Engelmeier)

und der

Abteilung für Anästhesiologie
der Städtischen Kliniken Duisburg
(Leiter: PD Dr. med. H. Montel)

DIE KOMBINIERTE ANWENDUNG VON DEM OPIOID ALFENTANIL UND DEM HYPNOTIKUM ETOMIDAT

Eine Untersuchung im Vergleich zur Methohexital-Halothan-Narkose bei gynäkologischen Eingriffen

Dissertation
zur
Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Vorgelegt
von
Mirko Milutinovic

1985

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez: Prof. Dr. Hopf

Referent
gez: Priv.-Doz. Dr. Freye

Korreferent
Priv.-Doz. Dr. Hettwer

Inhaltsverzeichnis Seite

1. Einleitung....3

1.1. Forderung an ein Anästhetikum für operative Kurzeingiffe....3
1.2. Vor- und Nachteile der bisher verwendeten Anästhetika....3
1.3. Die pharmakologischen Effekte des Hypnotikums Etomidat....7
1.4. Die Vorteile der Opioide gegenüber den anderen Anästhetika....9
1.5. Die Weiterentwicklung des Opioids Fentanyl zu Alfentanil....11
1.6. Das pharmakologische Wirkprofil von Alfentanil....13
1.7. Anwendungsgebiete für Alfentanil....17
1.8. Fragestellung bei der Anwendung von Alfentanil und Etomidat für gynäkologische Eingriffe....18

2. Methodik....19

2.1. Patientenauswahl....19
2.2. Wahl der Meßparameter und Anästhesieverlauf....20
2.3. Datenanalyse und Statistik....21

3. Ergebnisse....22

3.1. Narkose mit Methohexital-Halothan....22
3.2. Narkose mit Alfentanil-Etomidat....26
3.3. Gegenüberstellung beider Narkoseverfahren....28

Seite

4. Diskussion.....31

4.1. Praktische Gesichtspunkte bei der Anwendung von Alfentanil.....31
4.2. Nebenwirkungen bei den Narkoseverfahren.....31
4.3. Zukünftige Forderungen an ein Anästhetikum für operative Kurzeingriffe.....38

5. Zusammenfassung.....40

6. Literaturverzeichnis.....43

1. Einleitung

1.1. Forderung an ein Anästhetikum für operative Kurzeingriffe

Für kurze, operative Eingriffe, d. h. für Eingriffe unter 30 min , sollte ein Narkosemittel gewählt werden, welches einen schnellen Wirkungseintritt und ein kurze Wirkungsdauer hat. Erst hierdurch wird ein gute Narkosesteuerung ermöglicht. Desweiteren sollte das Narkotikum antagonisierbar sein, eine große Wirkstärke und eine große therapeutische Breite aufweisen, sowie durch möglichst wenige Nebeneffekte charakterisiert sein. Die häufigsten Nebenwirkungen der heute verwendeten Anästhetika sind jedoch eine mehr oder weniger starke Atemdepression, eine gelegentliche Histaminfreisetzung, eine unterschiedliche Kreislaufbeeinträchtigung und eine nicht zu vernachlässigende Organtoxizität. Ziel der Narkose für einen operativen Kurzeingriff ist es, bei dem Patienten innerhalb kürzester Zeit einen Zustand des Schlafes bei ausreichender analgetischer Tiefe zu induzieren, der nach dem Eingriff umkehrbar ist.

1.2. Vor- und Nachteile der bisher verwendeten Anästhetika

Es existiert momentan noch kein Pharmakon, das alle die gewünschten Vorteile ohne die erwähnten Nachteile aufweist. Die verschiedensten Hypnotika, Sedativa, Barbiturate und Ataraktika werden für die Durchführung einer Narkose verwendet, wobei jedoch nicht alle theoretisch infrage kommenden Substanzen auch für eine Kurznarkose geeignet sind. Nur bestimmte Pharmaka können sinnvoll und effektiv eingesetzt werden.

Aus dem weitgefächerten Spektrum der Möglichkeiten ist die wohl bekannteste Gruppe der Barbiturate zu erwähnen, wo besonders Hexobarbital (Evipan^{R}), Thiopental (Trapanal^{R}) und Methohexital (Brevimytal^{R}) hervorstechen. Aus der Reihe der Nichtbarbiturate werden Ketamin (Ketanest^{R}) und Etomidat (Hypnomidate^{R}) empfohlen während unter den Sedativa und Tranquilizern in erster Linie Diazepam (Valium^{R}) und Flunitrazepam (Rohypnol^{R}) gebräuchlich sind. Substanzen wie Lormetazepam und Midazolam dagegen befinden sich erst am Beginn ihrer klinischen Prüfung. Oft werden die intravenösen Anästhetika auch mit Inhalationsanästhetika, wie z. B. Halothan oder Enfluran kombiniert, um eine Dosisreduktion zu erreichen.

Intravenös applizierte Barbiturate wie z. B. Hexobarbital, Methohexital und Thiopental, weisen einen schnellen Wirkungseintritt an, was auf ihre große Fettlöslichkeit zurückzuführen ist, so daß eine rasche Anflutung in das Nervengewebe mit Narkosebeginn resultiert (Osswald und Hartung 1980). Diese physikochemische Eigenschaft ermöglicht, daß streng nach Wirkung dosiert werden kann. Unter der Injektion treten jedoch häufig exzitative Effekte wir Husten, Singultus oder Laryngospasmus auf (Whitwam 1978). Ein Blutdruckabfall, unmittelbar nach der intravenösen Gabe ist die Regel, ein Effekt, der auf eine direkte kardiodepressive Wirkung beruht. Bei kreislaufgesunden Patienten ist die kardiodepressive Wirkung gering; bei Patienten mit Myokardinsuffizienz, Hypertonus oder Hypovolämie jedoch ist die negativ inotrope Wirkung auf den Herzmuskel erheblich und kann gefährliche Ausmaße annehmen (Becker 1978, Dundee 1979a, Fischer 1979, Wood-Smith et al. 1973).

Desweiteren können allergische Reaktionen mit Exanthem und/oder Urticaria am Oberkörper auftreten (Vickers et al. 1978). Bei asthmatischer Prädisposition kann sogar ein Asthmaanfall provoziert werden. In der Leber stimulieren Barbiturate eine Reihe von Enzymsystemen, was bei gleichzeitiger Anwendung anderer Medikamente eine erhöhte Abbaurate bewirkt (Gregory 1981). Bei Patienten mit einer Porphyrie sind Barbiturate kontraindiziert, weil sie einen Anfall auslösen (Feuerstein 1982). Wegen ihres alkalischen pH sind Barbiturate gewebetoxisch; eine versehentliche paravenöse oder intraarterielle Injektion kann zu Gefäßspasmen, Intimaläsionen, Thrombosen führen oder sogar eine Gangrän der Extremität zur Folge haben. Ruhelosigkeit, Angst, delirante Zustände, Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen sind keine seltenen Nebenerscheinungen nach einer Barbituratnarkose, während Müdigkeit und eine verlängerte Reaktionszeit bei lang wirkenden Barbituraten wie z. B. Hexobarbital in der postoperativen Phase die Regel sind (Dundee 1979). Der wesentliche Nachteil besteht darin, daß die Barbiturate für sich alleine betrachtet keine analgetische Wirkung besitzen; gelegentlich kann sogar ein hyperalgetischer Effekt beobachtet werden (Goodman und Gilman 1970).

Im Gegensatz zu den Barbituraten ist Propanidid (Epontol^{R}) ein echtes, ultrakurz wirkendes Anästhetikum mit rasch eintretender Wirkung, großer therapeutischer Breite und einer kurzen postnarkotischen Erholungsphase. Das Wirkungsende ist nicht auf Grund einer Umverteilung im Organismus, sondern durch eine rasche Aufspaltung in pharmakologisch unwirksame Bruchstücke charakterisiert. Propanidid weist auch gute analgetische Eigenschaften auf. Der große Nachteil jedoch ist, daß es häufig eine massive Histaminfreisetzung induziert, die zu den schwersten Formen eines anaphylaktischen Schocks führen kann (Dundee 1979b, Vickers et al. 1978).

Diese Nebenwirkungen haben dazu geführt, daß Propanidid trotz seiner Vorzüge viel an Bedeutung verloren hat und in der Folgezeit immer weniger als Monoanästhetikum eingesetzt wurde, und schließlich seit April 1984 aus dem Handel gezogen wurde.

Ketamin (Ketanest^{R}) ist ein sowohl intravenös als auch intramuskulär injizierbares Anästhetikum. Die Bewußtseinsveränderung nach Ketamin-Gabe unterscheidet sich von der hypnotischen Wirkung der Barbiturate dadurch, daß eine "dissoziative" Bewußtseinsveränderung, d. h. ein Schlafeffekt im Cortex und eine Aktivitätssteigerung im limbischen System, induziert wird (Thompson et al. 1973). Der Wirkungseintritt erfolgt rasch, während das Stadium der Anästhesie durch tiefe Analgesie charakterisiert ist. Die pharyngolaryngealen Schutzreflexe sowie der Skelettmuskeltonus bleiben erhalten; desweiteren bleibt die Spontanatmung suffizient. Als nachteilig können sich öfters Puls- und Blutdruckanstiege sowie am Herzen eine Schlagvolumenabnahme, eine Widerstandserhöhung in den peripheren Gefäßen und eine Steigerung des intracerebralen Druckes bemerkbar machen (Wilson et al. 1979). Wegen dieser Eigenschaften ist Ketamin bei einer Reihe von Patienten, insbesondere Hypertonikern und nach apoplektischem Insult, kontraindiziert. Die bei Erwachsenen in der Aufwachphase oft auftretenden lebhaften, negativ eingefärbten Träume und Halluzinationen sind als nachteilig anzusehen; sie machen die zusätzliche Injektion von Barbituraten, Neuroleptika bzw. Benzodiazepinen notwendig (Dick 1980).

Benzodiazepine, wie z. B. Flunitrazepam (Rohypnol^{R}) und Diazepam (Valium^{R}) sind wegen ihrer langen Wirkdauer, einer fehlenden Analgesie und Antagonisierbarkeit als Monoanästhetika bei Kurznarkosen nicht geeignet. Sie finden dagegen bei der Prämedikation, längeren Narkosen und in der Intensivmedizin Anwendung (Darbinjan et al. 1978, Dick et al. 1979, Mattila et al. 1979).

1.3. Die pharmakologischen Effekte des Hypnotikums Etomidat

Im Vergleich zu allen anderen intravenös anzuwendenden Anästhetika weist dagegen das reine Hypnotikum Etomidat eine große therapeutische Breite (LD_{50}/ED_{50}) von 22 auf, ein Wert, der bei Methohexital und Propanidid 11 beträgt (Tabelle 1). Die Beeinträchtigung des kardiovaskulären Systems ist im Vergleich zu den anderen bekannten Substanzen wie Methohexital, Propanidid und Althesin als sehr gering anzusehen (Patschke et al 1977, Schuermans et al. 1978), so daß Etomidat selbst bei kardiovaskulären Risikopatienten empfohlen wird (Fischer 1979, Kettler et al. 1977). Die Substanz bewirkt jedoch alleine verabreicht nur einen hypnotischen Effekt, der bei einer klinisch üblichen Dosierung von 0,3 mg/kg einen 5-10 minütigen Schlaf induziert (Hutschenreuther et al. 1981). Auf Grund der Umverteilung des Pharmakons im Organismus kommt es ähnlich wie bei den Barbituraten zur Verringerung des Wirkeffektes, worauf anschließend Etomidat in der Leber zur inaktiven Metaboliten hydrolysiert wird.

Tabelle 1

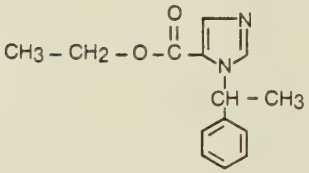
Die therapeutischen Indices (LD_{50}/ED_{50}) der gebräuchlichsten Anästhetika für Kurzeingriffe im Vergleich zu Etomidat beim Tier (intravenös)

Thiopental	6
Methohexital	11
Propamidid	11
Ketamin	11
Hydroxydion	18
Etomidat	22
Morphin	35

Quelle: De Castro, J. et al.: Acta Anaesth. Belg. 30 (1979) 5, Janssen P.A.J. et al.: Drug Res. 21 (1979) 1234

Physikochemische Eigenschaften von Etomidat (R 16659)

Strukturformel und Nomenklatur



(R)-Äthyl-1-(α-methyl-benzyl)-imidazol-5-carboxylat

Generic-Name:	Etomidat
Handelsname:	Hypnomidate^{R}
Serien-Nummer:	R-16659
Summenformel:	$C_{14}H_{16}N_2O_2$
Molekulargewicht:	244,29
ph:	4,0-7,0
Ionisations-Koeffizient:	4,24
pk_a:	4,24
Schmelzpunkt:	65-70° C
ED_{50} (Ratte)	1,25 mg/kg
LD_{50} (Ratte)	28 mg/kg
Biotransformation:	Hydrolyse zu inaktiven Metaboliten
Unveränderte Ausscheidung im Urin:	1,5 %

Löslichkeit:	leicht in Methanol, Äthanol, Prophylenglycol, Chloroform, schwer in Wasser
Hersteller:	Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien

Die relativ kurze Wirkdauer (t 1/2 ß) von 3-8 min macht es zu einem idealen Hypnotikum für die Einleitung einer Narkose als auch für die Induktion von Schlaf bei kurzdauernden operativen Eingriffen. Hierzu bedarf es jedoch in jedem Fall der Kombination mit einem Analgetikum, von denen zahlreiche heutzutage zur Verfügung stehen.

1.4. Die Vorteile der Opioide gegenüber den anderen Anästhetika

Wegen der ungenügenden analgetischen Komponente müssen Barbiturate und Hypnotika selbst für kurze Eingriffe oft mit volatilen Anästhetika z. B. Halothan kombiniert werden, wodurch eine Vertiefung der Narkose und eine damit einhergehende Blockade nociceptiver Reflexe erfolgt. Bis eine ausreichende Menge des gasförmigen Anästhetikums im ZNS eingewaschen ist, können 10-15 min bis zum Erreichen einer chirurgischen Analgesie verstreichen. Eine Zeitdauer, die auch für die anschließende Narkoseausleitung notwendig ist, in der das Narkotikum abgeatmet wird, die Halothankonzentration im ZNS abfällt und der Patient wach wird.
Diese "extraoperativen Zeitverluste", die bis zu 30 min betragen können, sind bei Eingriffen von 10 bis 15 min Dauer als unrationel anzusehen und belasten den Patienten unnötigerweise.

Desweiteren können unter dem Inhalationsanästhetikum kreislauf- und atemdepressive Effekte auftreten, die zusammen mit den kardiodepressiven Effekten der evtl. für die Einleitung benutzten Barbiturate den Patienten zusätzlich gefährden.
Um solche Risiken zu vermeiden, werden öfters Opioide eingesetzt, die in der Narkosetechnik in letzter Zeit immer mehr eine zentrale Stellung einnehmen. Diese Substanzgruppe wird dann nicht nur zur Prämedikation und postoperativen Schmerzbekämpfung, sondern auch für die intraoperative Analgesie verwendet. Die bekanntesten Pharmaka dieser Substanzklasse sind Morphin, Pethidin (Dolantin^{R}), Piritramid (Dipidolor ^{R}), Tramadol (Tramal^{R}), Pentazocin (Fortal^{R}), Buprenorphin (Temgesic^{R}) und Fentanyl^{R}-Janssen. Alle haben als gemeinsame Wirkkomponente die Analgesie. In höherer Dosierung kommt es zuzsätzlich zu einem hypnotischen Effekt. Im Gegensatz zu den unspezifisch wirkenden Inhalationsanästhetika üben die Opioide ihre Wirkung über besondere Bindestellen im ZNS aus (Pert und Snyder, 1973). Diese im Verlauf der sensorischen Nervenleitung besonders dicht angereicherten Bindestellen sind erst vor einem knappen Jahrzehnt entdeckt worden und stellen den eigentlichen Wirkort der durch zentrale Analgetika induzierten Blockade von nociceptiven Impulsen dar (Simon et al. 1973).

Während die länger wirkenden Opioide wie Pethidin oder Morphin im Repertoire eine Kurznarkose nicht empfohlen werden (Arner und Gordon 1976, Barry et al. 1976, Brodie et al. 1956), ist der bekannteste Vertreter aus der Reihe zentral wirksamer Analgetika mit relativ kurzer Wirkdauer zweifelsohne das Fentanyl. Zusammen mit dem Neuroleptikum Dehydrobenzperidol findet Fentanyl in der Neuroleptanalgesie Verwendung.

Fentanyl besitzt einen schnellen Wirkungseintritt und starke analgetische Potenz. Im Vergleich zu Morphin ist Fentanyl 100 bis 300 mal stärker wirksam (Janssen et al. 1962, 1963). Gegenüber dem Halothan weist es eine große therapeutische Breite (LD_{50}/ED_{50}= 730, Halothan = 3,5; Etschenberg 1973) auf. Weitere hervorstechende Eigenschaften sind seine zu vernachlässigende Herz- und Kreislauf-Beeinträchtigung (Patschke et al. 1976, Peter et al. 1972). Die relativ kurze Wirkdauer läßt sich durch Antagonisierung mit Levallorphan (Lorphan^R) oder Naloxon (Narcanti^R) weiter verkürzen. Hierdurch lassen sich ebenfalls Nebenwirkungen, wie z. B. Atemdepression und Thoraxrigidität aufheben (Tammisto 1977). Klinisch relevant ist jedoch nicht die primäre Atemdepression, sondern eine noch nach Stunden auftretende späte postoperative Atembeeinträchtigung, die auf ein sogenanntes "Rebound-Phänomen" beruht (Adams und Pybus 1978, Stoeckel et al. 1979). Eine solche Rückkehr der Atemdepression, ist durch einen Wiederanstieg von Fentanyl im Plasmaspiegel bedingt, was durch Rückverteilungsvorgänge aus den stillen Speichern, wie Muskulatur, Fettgewebe und Haut (Michiels et al. 1977) sowie durch gastrale Sekretion mit folgender enteraler Rückresorption zu erklären ist (Stoeckel et al. 1979).

1.5. Weiterentwicklung des Opioids Fentanyl

Da die terminale Eliminationshalbwertzeit für Fentanyl zwischen 87 und 346 Minuten schwankt (Bovill und Sebel 1981, Hess et al. 1971), bestand von der Praxis her der Wunsch nach einem Opioid mit kürzerer Halbwertzeit, das ein Rebound-Phänomen mit Atemdepression ausschließt.

Dieser Forderung scheint mit der Entwicklung eines neuen, dem Fentanyl strukturell ähnlichen Analgetikums, dem Alfentanil (Rapifen^{R}), begegnet worden zu sein. Erste Ergebnisse im Tierversuch wiesen gegenüber dem Fentanyl einen dreimal schnelleren Wirkungseintritt, eine dreimal kürzere Wirkdauer bei einer viermal geringeren analgetischen Stärke nach (Niemegeers und Janssen 1981, De Castro J. et al. 1982, Tabelle 2)).

Tabelle 2: Die relative analgetische Potenz mehrer Opioide im Vergleich zu Morphin (= 1)

Warenname	generischer Name	analgetische Potenz
Valoron	Tilidin	0,03
Dolantin	Pethidin	0,1
Tramal	Tramadol	0,1
Fortral	Pentazocin	0,16
Nalline	Nalorphin	1
Morphin	Morphin	1
Nubain	Nalbuphin	1
Stadol	Butorphanol	4 - 5
Cyclazocine	Cyclazocine	30
Ketazocin	Ketazocin	30
Temgesic	Buprenorphin	30 - 40
Rapifen	Alfentanil	40
Fentanyl-Janssen	Fentanyl	125

Quelle: De Castro, J., Audrieu, S., Boogaerts, J., Ars Med., New Drug Series, 1 (1982) 84

1.6. Das pharmakologische Wirkprofil von Alfentanil

Das neue Opioid Alfentanil weist gegenüber den hauptsächlich in der Klinik gebräuchlichen Opioiden deutliche Wirkunterschiede auf, die wie folgt zusammengefaßt sind:

Vergleichende pharmakologische Eigenschaften mehrerer in der Klinik gebräuchlicher Opioide

Opioid	max. Wirkdauer (nach min)	mittl. Wirkdauer ($2xED_{50}$) in min	analg. Potenz	therap. Breite $LD_{50}/ED50$
Alfentanil	1	11	30-40	1082
Fentanyl	5	30	125	277
Morphin	30	90	1	35
Pethidin	15	?	0,1	8

Quelle: Niemegeers und Janssen: Drug Dev. Res. 1 (1981) 83

Das Opioid ist somit das am kürzesten wirksame zentrale Analgetikum. Es erreicht seinen maximalen Effekt 5 mal rascher als Fentanyl und 30 mal schneller als Morphin. Gleichzeitig besteht eine 3 respektive 9fach kürzere Wirkdauer. Auch bezüglich der therapeutischen Breite von Alfentanil liegen deutliche Unterschiede vor, die besonders beim Vergleich mit Morphin und Pethidin offenbar werden. Während Pethidin eine therapeutische Breite von 8 und Morphin von 35 aufweisen, liegt bei Alfentanil eine therapeutische Breite von 1082 vor.

Die wesentlich kürzere Wirkdauer beruht hauptsächlich in einem geringeren Verteilungsvolumen (Vd) im Organismus, einer kürzeren terminalen Halbwertzeit ($t_{1/2}\beta$) und einer geringeren Rezeptorbindung Faktoren, welche letztendlich auch die gute Steuerbarkeit und die rasche Erholung nach alleiniger Applikation bedingen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Die verschiedenen Eliminationshalbwertzeiten, Verteilungsvolumina und Affinitäten zum Rezeptor bei verschiedenen Opioiden

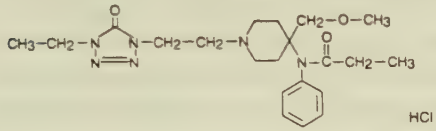
Opioid	$t_{1/2}\beta$	Vd	Rezeptorbindung
	(Minuten)	(Liter/kg)	Dissoziationskoeffizient
Alfentanil	82,9	0,50	1/8
Fentanyl	219	3,99	1/4
Morphin	176,8	224**	1
Pethidin	192,6	321,6*	?

* nach Klotz und Mitarbeiter:
Clin. Pharmacol. Ther. 16 (1974) 667

** nach Stanski und Mitarbeiter: Clin. Pharmacol. Ther. 24 (1978) 106

Quelle: Mc Clain und Hug: Clin. Pharmacol. Ther. 28 (1980) 106

Strukturformel und Nomenklatur von Alfentanil (Rapifen^{R}), ein dem Fentanyl verwandtes Piperidin-Derivat



N-(1-(2-(4-äthyl-4,5-dihydro-5-oxo-1H-tetrazol-1-yl)äthyl) -4-(methoxymethyl)-4-piperidinyl)-N-phenylpropanamid monohydrochlorid

Physiko-chemische Eigenschaften von Alfentanil

Generic-Name:	Alfentanil-Hydrochlorid
Handelsname:	Rapifen
Serien-Nummer:	R 39 209
Summenformel:	$C_{21}H_{32}N_6O_3$-HCL
relative Molekularmasse:	416,52
pH:	4,8 - 5,5
Ionisations-Koeffizient:	
pk_a:	6,5
Schmelzpunkt:	135 -140 ^{o}C
ED_{50} (Ratte)	0,044 mg/kg i.v.
LD_{50} (Ratte)	47,5 mg/kg i.v.
Biotransformation:	zum größten Teil über Leber; N- und O-Desalkylierung
unveränderte Ausscheidung im Urin:	0,4 %
Löslichkeit:	sehr gut in Methanol und Chloroform, frei in Wasser und Äthanol löslich; löslich in 2-Propanol und Aceton, unlöslich in Diäthyläther und n-Hexan
Hersteller:	Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien

Die Antagonisierbarkeit mit Naloxon oder Levallorphan, ein therapeutischer Index, der im Vergleich zu anderen Opioiden als sehr hoch angesiedelt werden kann (Tabelle 4) sowie nicht nachweisbare organtoxische, embryotoxische oder teratogene Effekte beim Tier und ein ausgesprochen geringer Einfluß auf das hämodynamische System (De Castro et al. 1982) bedingen einen Indikationsbereich für kurze oder sogar ambulante Eingriffe.

Tabelle 4: Vergleichsweise Gegenüberstellung der therapeutischen Indices (LD_{50}/ED_{50}) verschiedener Opioide bei der nichtbeatmeten Ratte oder Maus

Tilidin	3
Tramadol	3
Pentozocin	4
Pethidin	8
Morphin	35
Butorphanol	45
Alfentanil	1082
Fentanyl	277
Sufentanil	6679

Quelle: de Castro, J., S. Andrien, J. Boogaerts: Ars Med., New Drug Series, 1 (1982) 83

1.7. Anwendungsgebiete für Alfentanil (Rapifen^{R})

Alfentanil, sowohl alleine als auch in Kombination mit anderen Anästhetika eignet sich intravenös gegeben generell für alle Eingriffe bei Patienten, wo Opioide nicht kontraindiziert sind und eine Möglichkeit zur künstlichen Beatmung besteht.
Es zeichnet sich zur praktischen Anwendung in der Klinik durch folgende Vorteile aus (Kay und Pleuvry 1980, De Castro et al. 1979, Bovill et al. 1981, Schüttler und Stoeckel 1982):

Optimale Steuerbarkeit:
a) starke analgetische Potenz
b) rascher Wirkungseintritt
c) kurze Wirkdauer
d) prompt und sicher antagonisierbar

Angenehm für den Patienten:
a) Fortbestehen der Analgesie auch nach dem Eingriff
b) rasches Wiedererlangen des Bewußtseins

Große Sicherheit:
a) rasche Rückkehr einer ausreichenden Spontanatmung
b) fehlende "Remorphinisierung"
c) gute Gewebeverträglichkeit
d) keine wesentliche Beeinträchtigung der Hämodynamik
e) keine Histaminfreisetzung
f) große therapeutische Breite

Aus der Sicht des Anästhesisten erscheint Alfentanil somit in vielen Fällen als das Narkotikum der Wahl. Eine Kombination mit einem kurz wirkenden Hypnotikum (z. B. Etomidat) oder Sedativum (z. B. Midazolam) ist jedoch angezeigt, um neben der Analgesie auch Amnesie und Schlaf zu erzielen.

Die Kombination mit Etomidat erscheint insofern sinnvoll, weil nach intravenöser Injektion es dann innerhalb von 3-8 Sekunden zum Schlafeintritt kommt.
Da im Gegensatz zu den bekannten Barbituraten, wie Hexobarbital und Methohexital, Alfentanil eine ähnliche Wirkdauer wie das Etomidat hat, wäre eine postoperative Somnolenz bei der Verwendung beider Pharmaka nicht zu erwarten (Kugler et al. 1977).

1.8. Fragestellung bei der Anwendung von Alfentanil und Etomidat für gynäkologische Eingriffe

Wegen der annähernd gleichen Wirkzeiten von Alfentanil und Etomidat wurden beide Pharmaka für gynäkologische Eingriffe eingesetzt und ihre Wirkeffektivität im Vergleich mit einer üblichen Methohexital-Halothan-Narkose verglichen. Die Studie hatte die Aufgabe, folgende Fragen zu beantworten:

1. Bestehen unterschiedliche Kreislaufeffekte unter einer Alfentanil-Etomidat-Narkose im Vergleich zur Kombination Methohexital-Halothan?
2. Wieviel Minuten vergehen, bis in beiden Gruppen eine ausreichende chirurgische Analgesie erreicht ist?
3. Wie lang beträgt die Aufwachzeit in beiden Patientenkollektiven?
4. Wie lange dauert es, bis in beiden Patientengruppen eine zeitliche und örtliche Orientierung nach der Narkose erreicht ist?

2. Methodik

2.1. Patientenauswahl

Einhundert sonst gesunde Patientinnen (ASA I)* wurden in eine prospektiv, randomisierte Studie aufgenommen, bei denen ein kurzer gynäkologischer Eingriff mit voraussichtlich gleicher Operationsdauer vorgenommen werden sollte.

Folgende Ausschlußkriterien wurden herangezogen, um Patienten von der Studie zu eliminieren, die möglicherweise zu falschen Ergebnissen führen würden:

a) Anamnese mit Barbiturat-, Alkohol-, Opiat- bzw. schwerem Nikotinabusus
b) Störungen der Leberfunktion; hinweisend waren ein niedriger Albuminwert als auch ein pathologisch erniedrigter Quickwert.

Durch die Elimination von Patienten mit Abususgenese konnte sichergestellt werden, daß keine Tachyphylaxie (Enzyminduktion) auf Medikamente bestand, was in einem mehr als üblichen Maße zu höheren Dosierungen führen würde. Fälle von Leberschäden degegen würden besonders die postnarkotische Erholungszeit wegen der eingeschränkten Entgiftungsfunktion verlängern.

50 Patienten erhielten eine Methohexital-Halothan-Narkose unter Lachgas-Sauerstoff-Beatmung (4:2). während bei einer zweiten Gruppe (n=50) eine Alfentanil-Etomidat-Narkose bei gleichem Gasgemisch (N_2O/O_2 = 4:2) angewendet wurde (Tabelle 5).

* Risikogruppeneinteilung I-IV, entsprechend vorbestehenden Erkrankungen, nach den Richtlinien der American Society of Anaesthesiology

In 70 % aller Fälle erfolgte eine Schwangerschaftsunterbrechung, während bei den restlichen 30 % eine diagnostische Abrasio durchgeführt wurde.

Die Prämedikation bestand in allen Fällen in der intramuskulären Gabe von Atropin (0,01 mg/kg), Promethazin (Atosil^{R}; 0,5 mg/kg) und Pethidin (Dolantin^{R}; 1 mg/kg) 30 Minuten vor Operationsbeginn. Jede Patientin erteilte bei der Prämedikationsvisite ihr schriftliches Einverständnis für das geplante Narkoseverfahren.

Tabelle 5: Mittelwerte und mittlere Fehler der Patienten, die sich gynäkologischen Eingriffen unterzogen haben
Gruppe I: Alfentanil-Etomidat-Narkose (n=50)
Gruppe II: Methohexital-Halothan-Narkose (n=50)

	Gruppe I	Gruppe II	Signifikanz
Gewicht (kg)	60,7 ± 1,5	62,2 ± 1,7	n. s.
Größe (cm)	163 ± 0,99	163 ± 0,96	n. s.
Alter (Jahre)	28,4 ± 1,9	27,8 ± 1,6	n. s.
OP-Dauer (min)	10,4 ± 0,6	10,5 ± 0,7	n. s.

n. s. = nicht signifikant

2.2. Wahl der Meßparameter und Anästhesieverlauf

Nach Anlegen einer Infusion erhielten die Patientinnen aus der Gruppe I 70 µg/kg Alfentanil unmittelbar gefolgt von 200 µg/kg Etomidat i.v.

Die Gruppe II erhielt stattdessen 1 mg/kg Methohexital i.v. als Bolus. In beiden Fällen wurde umgehend die Narkose mit einem Lachgas-Sauerstoffgemisch im Verhältnis 4:2 fortgesetzt und die Patienten über eine Maske beatmet, wobei in der Gruppe II die Narkose mit Halothan 0,7 - 2,0 Vol. % supplementiert wurde.
Bei Bedarf wurde fraktioniert Succinylcholin (25-50 mg) i.v. verabreicht.

Gemessen wurde der Blutdruck (nach Riva Rocci), die Pulsfrequenz (über EKG-Monitor), die Dauer der Atemdepression nach Narkoseende, die Aufwachzeit bis die Patienten ansprechbar waren, sowie die Zeit bis zur vollständigen zeitlichen und örtlichen Orientierung. Postoperativ wurden Nebenwirkungen wie Nausea, Erbrechen, Müdigkeit, Tränenfluß, Singultus, Frösteln, Speichelfluß und allergische Manifestationen registriert.

2.3. Datenanalyse und Statistik

Für beide Gruppen wurden in Abhängigkeit von dem Zeitpunkt nach der Narkoseeinleitung die Mittelwerte und die dazugehörigen mittleren Fehler der jeweils gemessenen Parameter errechnet.

Desweiteren wurde die Differenz zum Ausgangswert als auch die Differenz der beiden Gruppen untereinander statistisch unter der Voraussetzung einer Normalverteilung mit Hilfe des Student/t-Testes für 2 Stichproben untersucht.

Neben der statistischen Berechnung der Kreislaufvariablen erfolgt eine Signifikanzbestimmung der beiden Gruppen untereinander für Narkosedauer, postoperative Apnoezeit, die Zeitdauer bis zur Ansprechbarkeit, sowie die Zeit bis zur vollständigen zeitlichen und örtlichen Orientierung. Eine Signifikanz liegt dann vor, wenn $P \leq 0{,}05$ ist.

3. Ergebnisse

3.1. Narkose mit Methohexital-Halothan

Bei der Narkose mit Methohexital-Halothan war die Narkosetiefe anfänglich, d. h. in den ersten 1,5 - 2 Minuten für eine Cervixdilatation unzureichend, so daß in nahezu allen Fällen Abwehrbewegungen bei den Patientinnen zu registrieren waren. Gleichzeitig trat bei 62 % ein Singultus auf, wodurch die Beatmung über die Maske erschwert wurde. 20 % der Patientinnen mußten deshalb das kurz wirkende Muskelrelaxanz Succinylcholin (25 mg) im Bolus erhalten (Tabelle 6).

Tabelle 6: Nebenwirkungen in %, der bei gynäkologischen Eingriffen verschiedenen Narkoseformen:
Gruppe I: Alfentanil-Etomidat
Gruppe II: Methohexital-Halothan

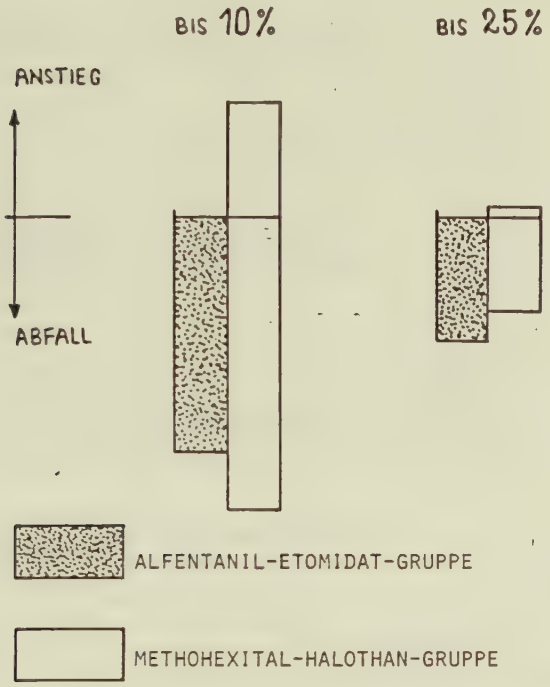
	Gruppe I	Gruppe II	Bemerkungen
Notwendigkeit zur Relaxation	50	20	intraop.
Thoraxrigidität	80	8	intraop.
Nausea	68	38	
Erbrechen	26	4	postop.
Müdigkeit	78	82	
Singultus	20	62	
Tränenfluß	4	4	intraop.
Nachinjektion von Alfentanil	10	-	
Allergische Reaktion	6	6	intraop.
Frösteln	2	14	postop.
Speichelfluß	4	0	intraop.
Myokloni	54	0	intraop.
Antiemetikum	22	0	intraop.
Antagonisierung	36	0	postop.
Blutdruckabfall zum Ausgangswert			
10 %	46	58	
25 %	24	18	intraop.
Herzfrequenzabfall			
10 %	6	16	
25 %	4	4	intraop.
Blutdruckanstieg			
10 %	0	22	
25 %	0	2	intraop.
Herzfrequenzanstieg	0	18	
25 %	0	2	intraop.

Erst daraufhin ließ sich der gynäkologische Eingriff problemlos durchführen.

Gegen Ende des operativen Eingriffs setzte die Spontanatmung wieder ein. Ca. 5 Minuten nach Umstellen auf 100 % Sauerstoff waren die Patienten ansprechbar und konnten auf Aufforderung die Augen aufmachen und einfache Befehle folgerichtig ausführen. Eine zeitliche und örtliche Orientierung war allerdings erst nach 15 Minuten gegeben (Abb. 3). Eine postoperative Übelkeit lag bei 38 % aller Fälle vor, während bei nur 2 Patientinnen Erbrechen auftrat (Tabelle 6). Nebenwirkungen wie Tränenfluß, Hautallergie und Frösteln wurden nur vereinzelt registriert.

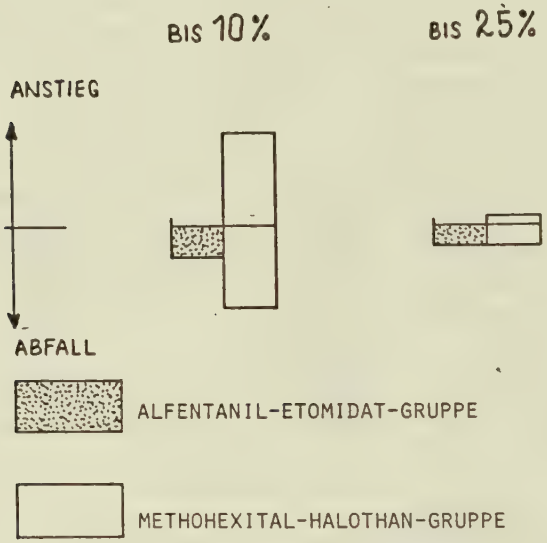
Der Kreislauf zeigte unter der Narkose ein stark divergierendes Verhalten. Ein Blutdruckabfall bis zu 10 % zum Ausgangswert trat bei 58 % aller Fälle auf, während ein Abfall um 25 % zum Ausgangswert bei 18 % der Patientinnen zu beobachten war (Abb. 1, Tabelle 6). Ein Blutdruckanstiege konnte ebenfalls registriert werden, wobei die Zunahme bis zu 10 % zum Ausgangswert bei 22 % der Patientinnen nachweisbar war.

Abb. 1: Änderung des systolischen arteriellen Blutdrucks verschiedener Narkosetechniken im Vergleich zum Ausgangswert



Ein Herzfrequenzabfall bis zu 10 % zum Ausgangswert war bei 16 % der Patientinnen offenkundig, während ein Herzfrequenzanstieg bis 10 % zum Ausgangswert bei 18 % der Patientinnen registriert werden konnte (Abb. 2, Tabelle 6).

Abb. 2: Änderung der Herzfrequenz unter verschiedenen Narkosetechniken im Vergleich zum Ausgangswert



3.2. Narkose mit Alfentanil-Etomidat

Der Narkoseverlauf unter Alfentanil-Etomidat war dadruch charakterisiert, daß sofort nach der Einleitung und der Beatmung mit einem Lachgas-Sauerstoff-Gasgemisch von 4:2 der operative Eingriff beginnen konnte. Die Patienten zeigten keine Abwehrbewegungen.
80 % der Patienten wiesen eine Thoraxrigidität auf, die eine Beatmung über die Maske erschwerte, so daß in 50 % aller Fälle eine Relaxation mit Succinylcholin (25 mg i.v. repetitiv verabreicht) notwendig wurde (Tabelle 6).

Myokloni, die sich besonders an den Extremitäten bemerkbar machten, wurden in 54 % aller Fälle registriert. Der weitere Narkoseverlauf war unauffällig, wobei in 10 % aller Fälle eine Nachinjektion von Alfentanil (Hälfte der Ausgangsdosis) notwendig wurde (Tabelle 6).
Die Dauer der narkotischen Wirkungen betrug bei dieser Gruppe im Mittel 14 Minuten; die Spontanatmung setzte in den meisten Fällen nach reiner Sauerstoffapplikation sofort wieder ein; allerdings mußte in 36 % aller Fälle aufgrund einer Bradypnoe oder Apnoe ein Opiatantagonist (Naloxon 0,2 mg) injiziert werden, der zu einer sofortigen Restitutio mit einer ausreichenden Atmung führte (Tabelle 6).
Das Erwachen wurde von den Patientinnen subjektiv als angenehm empfunden. Nach dem Narkoseende waren die Patienten im Mittel in 3,5 Minuten ansprechbar und in der 4. Minute war eine vollständige zeitliche und örtliche Orientierung vorhanden (Abb. 3).

Als Nebenwirkung trat in 68 % aller Fälle eine kurzfristige Nausea auf, während bei 26 % es zum Erbrechen kam. Die intravenöse Gabe von Dehydrobenzperidol (2,5 mg) konnte jedoch diese Nebenwirkung sofort kupieren (Tabelle 6). Noch bis zu 2 Stunden nach dem Operationsende waren die Patienten schmerzfrei und benötigten keine postoperativen Analgetika.

Eine allergische Reaktion in Form einer generalisierten Hautallergie trat nur in einem Fall (Patientin Nr. 11) auf, welche sich nach der intravenösen Verabreichung von Calcium 10 % (10 ml) und dem Antihistaminikum Tavegil (2 ml) zurückbildete.

Der Kreislauf blieb während und nach der Narkose stabil. Lediglich in den ersten 3 bis 4 Minuten nach der Injektion war ein systolischer Blutdruckabfall um 10 % zum Ausgangswert bei 46 Patienten und um 25 % zum Ausgangswert bei 24 Patienten zu verzeichnen (Abb.1). Ein Abfall der Herzfrequenz um 10 % zum Ausgangswert trat in nur 3 bzw. um 25 % zum Ausgangswert in 2 Fällen auf. Blutdruck- bzw. Herzfrequenzanstiege wurden nicht registriert (Abb. 2, 3, Tabelle 6).

3.3 Gegenüberstellung beider Narkoseverfahren

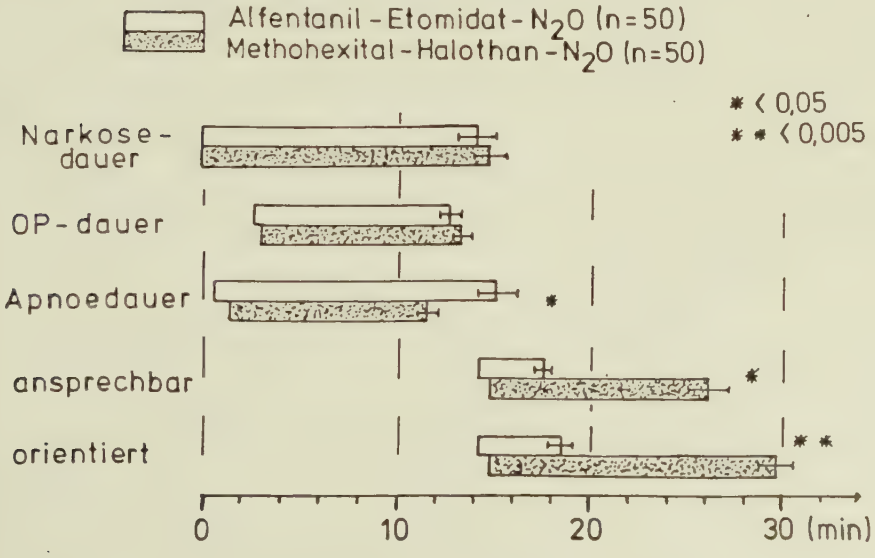
Obwohl die operativen Eingriffe unter gleichen Bedingungen und bei gleicher mittlerer Operationsdauer jeweils vom gleichen Anästhesisten durchgeführt wurden, war sowohl der intra- als auch der postoperative Narkoseverlauf in beiden Gruppen unterschiedlich.
In der ersten Gruppe wurde Alfentanil gefolgt von Etomidat innerhalb von 30 sec. schnell hintereinander intravenös injiziert. Unmittelbar danach konnte der Operateur mit der Dilatation des Cervix uteri beginnen; die Patientinnen zeigten keine Schmerzreaktionen. In der Gruppe II (Methohexital-Halothan) mußte dagegen die Narkose mit 2,0 Vol. % Halothan für mindestens 2 Minuten vertieft werden, damit keine Abwehrbewegungen mehr auftraten und eine Cervixdilatation ohne Schmerzreaktion vorgenommen werden konnte.

In beiden Gruppen war nach der Einleitung eine Apnoe zu verzeichnen, so daß die Patienten über die Maske beatmet werden mußten. In der Alfentanil-Etomidat-Gruppe war die Beatmung nicht problemlos, da eine Rigidität der Thoraxmuskulatur bei 80 % aller Patienten vorlag, die erst nach Succinylcholingabe aufgehoben werden konnte.

Die Spontanatmung setzte bei der Methohexital-Halothan-Gruppe früher ein, während die Patienten der Alfentanil-Etomidat-Gruppe bis zum Operationsende beatmet werden mußten (Abb. 3). In einem Drittel der Fälle war eine Antagonisierung mit Levallorphan bzw. mit Naloxon notwendig.

Postoperativ waren die Patienten der ersten Gruppe, (Alfentanil-Etomidat) im Mittel nach 3,52 ($\pm$ 0,5) Minuten ansprechbar, die der zweiten Gruppe (Methohexital-Halothan) nach 5,2 ($\pm$ 6,4) Minuten. Hierbei verhalten sich beide Gruppen statistisch signifikant zueinander ($p < 0,5$). Bei der Berücksichtigung der in der postoperativen Phase verstrichenen Zeit bis zur zeitlichen und örtlichen Orientierung liegt die Signifikanz deutlich zu Gunsten von Alfentanil-Etomidat ($p < 0,005$; Abb. 3).

Abb. 3: Bei ähnlichen Narkose- und Operationszeiten unterscheiden sich beide Narkoseformen dadurch signifikant voneinander, daß postoperativ eine raschere Ansprechbarkeit und Orientierung zugunsten der Kombination Alfentanil/Etomidat besteht.



Die Patientinnen der Alfentanil-Etomidat-Gruppe waren im Mittel schon nach 4,4 ($\pm$ 0,6) Minuten voll orientiert, während die der Methohexital-Halothan-Gruppe dafür 15,2 ($\pm$ 8) Minuten benötigen.
Schmerzfreiheit bestand in der ersten Gruppe bis zur zweiten Stunde nach der Operation. Dagegen brauchten die Patientinnen der zweiten Gruppe (Methohexital-Haltohan) schon nach kurzer Zeit (30 min) ein Analgetikum ($p < 0,05$).

Übelkeit und Erbrechen traten bei der ersten Gruppe im Vergleich zur zweiten Gruppe dagegen öfters auf: Übelkeit 68 % bei Gruppe I, 38 % bei Gruppe II, Erbrechen 26 % bei Gruppe I, 4 % bei Gruppe II (Tab. 6).
Diese Werte sind zugunsten der Methohexital-Halothan-Gruppe hoch signifikant ($p < 0,001$).
Das Erwachen der Patienten nach Alfentanil-Etomidat-Narkose wurde subjektiv als angenehm empfunden, während die Patienten nach Methohexital-Halothan-Narkose bei der Befragung eher eine indifferente Meinung hatten

4. Diskussion

4.1 Praktische Gesichtspunkte bei der Anwendung von Alfentanil und Etomidat

Die Alfentanil-Etomidat-Narkose war aus der Sicht des Operateurs besser als die Methohexital-Halothan-Narkose, weil er mit dem Eingriff sofort nach der Medikamenteninjektion beginnen und bei ausreichender Analgesie den Eingriff ohne Unterbrechung fortsetzen und beenden konnte. Da die Apnoe im Vergleich zur Methohexital-Halothan-Gruppe etwas länger anhielt, stellt sich die Frage, ob die Dosierung von 70 µg/kg Alfentanil nicht zu hoch gewählt ist. Für die zukünftige praktische Anwendung erscheint es jedoch sinnvoller, die initiale Dosis niedriger zu wählen und Alfentanil anschließend nach Bedarf zu injizieren. Hiermit könnte man sich den interindividuellen Unterschieden besser anpassen. Bei Berücksichtigung der in der Literatur beschriebenen Dosierungen und ihrer Kombination wird augenfällig, daß im Mittel 40 µg/kg als ausreichend angesehen werden können (Tabelle 7, siehe Seite 32)

Tab. 7: Der Einsatz von Alfentanil für Kurznarkosen, wobei unterschiedliche Dosierungen und Kombinationen angewandt werden. Es ist ersichtlich, daß im Mittel 40 µg/kg des Opioids verwendet wird.

			Kombination mit		
Autor	n	Alfentanil (µg/kg)	Barbiturat	Etomidat	Diversem
Chichoyen	48	30		x	DHB
Daub	80	20- 30	Thiopental	x	
Dick/Knoche	100	25	Thiopental		Enfluran
Dworzak	37	20	Thiopental		
Gardiner	40	40	Thiopental		
Hartung/ Milutinovic	164	20- 70		x	
Helmers	45	10		x	DHB
Hoffmann	120	25- 30		x	
Jost/ Hirschauer	402	10- 30	Methohexital		Midazolam
Kay	31	30	Methohexital		Althesin
Lehmann	30	30- 40			Valium
Loneux	117	40		x	
Milutinovic	92	40	Methohexital	x	
Purschke	80	15		x	Hal./Enflu.
Schüttler	43	70-140	Thiopental	x	
Stockmann	13	15- 25		x	
Van Leeuven	57	50		x	
Versichelen	56	40		x	

(Persönliche Mitteilung der Janssen Pharmaceutica, Beerse, Belgien)

Zur Frage einer Spontanatmung unter Opioidgabe haben Schockenhoff und Mitarbeiter (1980) Erfahrungen unter Raumluftatmung nach Etomidat und Fentanyl veröffentlicht. Sie empfehlen die Methode nur dann, wenn Fentanyl in einer Dosis von 0,1 mg/70 kg und Etomidat in einer Dosis von 0,3 mg/kg gegeben wird. Ob eine ähnliche aquianalgetische Dosierung von Alfentanil im Bereich von 6 µg/kg in der Kombination mit Etomidat (200 bis 300 µg/kg) ähnlich gute Ergebnisse bringen würde, ist zumindest in Erwägung zu ziehen.

Kay und Stephenson haben 1980 unter Raumluftatmung nach Alfentanilinjektion keine Atemdepression beobachten können. Allerdings kam es bei diesen Patienten in 36 % aller Fälle während der chirurgischen Manipulation zu Abwehrbewegungen, was mit der sehr geringen Dosierung (6 µg/kg) zu erklären ist und auf eine unzureichende Analgesie schließen läßt.
Bei der vorliegenden Dosierung (70 µg/kg) ist jedoch eine assistierte kontrollierte Beatmung unbedingt erforderlich. Auch ist eine ständige Überwachung innerhalb der 1. bis 2. Stunde nach dem Narkoseende zu empfehlen, da die häufigste postoperative Nebenwirkung bei einer Alfentanil-Etomidat-Narkose, Nausea und Erbrechen, recht häufig war. Diese Effekte können jedoch durch eine einmalige Injektion einer geringen Dosis eines potenten Antiemetikums wie z. B. Dehydrobenzperidol (1,25 - 2,5 mg) zu einer sofortigen und vollständigen Aufhebung führen, ohne daß eine Verlängerung des narkotischen Wirkeffektes zu erwarten ist (Mortensen, 1982).

Die mehr oder weniger initial stark ausgeprägte Atemdepression ist nach Berichten mehrerer Autoren (Kay und Pleuvry 1980, Kay und Stephenson, 1980, Brown und Pleuvry, 1981) dosisabhängig und läßt sich immer mit Naloxon aufheben.

Nach Brown und Pleuvry (1981) ist Naloxon nach Alfentanil sogar ein wirksamerer Antagonist als nach Fentanyl.

Eine assistierte bzw. kontrollierte Ventilation ist bei Alfentanil-Narkosen in jedem Falle zu empfehlen, da die individuelle Reaktion nach Opioidinjektion bezüglich der Atmung nie vorausgesehen werden kann. Ein noch nach Stunden auftretendes Rebound-Phänomen, welches mit einer Atemdepression einhergeht und für Fentanyl charakteristisch ist (Stoeckel et al. 1979), kann nach der Alfentanil-Narkose nicht nachgewiesen werden (Kay und Pleuvry 1980, Kay und Stephenson 1980). Der Vorteil ist somit auch in einer kürzeren postoperativen Überwachung zu sehen, ein Effekt, der durch die pharmakokinetischen Eigenschaften des Analgetikums zu erklären ist. Bovill und Mitarbeiter haben 1981 nämlich gezeigt, daß die Plasmakonzentration von Alfentanil nach der intravenösen Gabe sehr schnell abfällt; 90 % der applizierten Dosis werden innerhalb von 30 min. aus dem Plasma eliminiert. Der schnelle initiale Abfall der Alfentanilkonzentration im zentralen Blutkompartiment wird durch den raschen Transfer in das periphere Kompartiment, d. h. Muskulatur, Haut und Organe bestimmt, während auf Grund der Elimination nach 50 Minuten 50 % und nach 4 Stunden ca 90 % der initial injizierten Alfentanildosis abgebaut worden sind (Schüttler und Stoeckel 1982).

4.2. Nebenwirkungen bei den Narkoseverfahren

In der vorliegenden Studie bestand jede Gruppe aus 50 gesunden Patientinnen der ASA Gruppe I, wobei alle sich nur einem kurzen gynäkologischen Eingriff unterziehen mußten.

Alle Patienten wurden nach gleichem Standard prämediziert und der Eingriff wurde unter ähnlichen Bedingungen durchgeführt. Hierdurch war eine Homogenität beider Gruppen garantiert. Durch die Bestimmung der gleichen Parameter konnten die gewonnen Werte miteinander verglichen werden. Da auch die jeweilige Operationsdauer in beiden Gruppen nahezu gleich war, können die statistisch errechneten Differenzen in den unterschiedlichen Aufwachzeiten beider Gruppen als relevant erachtet werden. Die Prüfung auf Signifikanz erfolgte unter Berücksichtigung der Vorbedingungen nach dem Student/t-Test. Hierbei wird offensichtlich, daß die Alfentanil-Etomidat-Narkose gegenüber der Methohexital-Halothan-Technik vorteilhafter ist. Vor allem ist jedoch der schnellere Wirkungseintritt für einen ohnehin schon kurzen Eingriff von Bedeutung, weil hierdurch eine langwierige Narkoseeinleitung nicht notwendig wird. Dieser Punkt ist insofern von Bedeutung, weil eine längere Ausleitungszeit bei einer längeren Einleitungsperiode in Kauf genommen werden muß. Diese Feststellung ließ sich auch in der vorliegenden Untersuchung bezüglich Dauer der Ausleitungsphase bestätigen. Bei annähernd gleichen Operationszeiten betrug die gesamte Narkosedauer d. h. die Zeit bis zur Ansprechbarkeit in der 1. Gruppe 14.32 min , in der 2. Gruppe dagegen 20,96 min Eine kürzere Ausleitungsperiode wird bei der Alfentanil-Etomidat-Narkose offenbar, wenn die Zeit vom Narkoseende bis zur Wiederkehr einer Reaktion auf Anruf betrachtet wird. Hierbei vergehen 3,5 min nach Alfentanil-Etomidat, während bei der Methohexital-Halothangruppe eine Zeitdauer von 5,24 min verstreicht.

Hervorzuheben ist jedoch die Zeit bis zur zeitlichen und örtlichen Orientierung in beiden Patientengruppen; während bei der Gruppe I schon im Mittel nach 4,4 min eine vollständige zeitliche und örtliche Orientierung volag, trat dies bei der Gruppe II im Mittel erst nach 15,02 min ein.

Ein nachteiliger Effekt der Alfentanil-Etomidat-Narkose ist die ausgeprägte Thoraxwandrigidität, die bei 80 % der Patientinnen augenfällig war und in 50 % die Injektion des Muskelrelaxans Succinylcholin notwendig machte. Die Patienten der Methohexital-Halothan-Gruppe ließen sich dagegen viel leichter beatmen. Ein weiterer Nachteil bei der Alfentanil-Gruppe war das häufig zu verzeichnende postoperative Erbrechen (26 %) und die Nausea (68 %). Die Brevimytal-Halothan-Narkose dagegen war durch einen geringeren Prozentsatz postoperativer Nebenwirkung, was Nausea (38 %) und Erbrechen (4 %) betrifft, charakterisiert.

Andere Nebenwirkungen wie Müdigkeit, Tränenfluß, Hautallergie, Frösteln, Speichelfluß waren gleichmäßig auf alle Patienten beider Gruppen verteilt und zeigten keine Differenzen.

Ein Blutdruckabfall war unter beiden Narkosemethoden nachweisbar; Blutdruckanstiege waren jedoch bei der Alfentanil-Etomidat-Gruppe im Gegensatz zur Methohexital-Halothan-Gruppe nicht zu registrieren. Diese Tatsache weist auf eine ausreichende Dämpfung nociceptiv-bedingter Reflexe und deren sekundäre Auswirkung auf den Kreislauf hin; Alfentanil blockiert spezifisch die durch den chirurgischen Eingriff induzierten Schmerzen. Bei der Methohexital-Halothan-Gruppe dagegen kommen unspezifisch wirkende Pharmaka zum Einsatz.

Letztere dämpfen vornehmlich die kortikalen Funktionen wie Bewußtsein, Sprache, Koordination und Motorik. Die tieferliegenden subkortikalen, insbesondere die Kreislaufregulationszentren, werden von afferenten Schmerzimpulsen jedoch noch erreicht, so daß Blutdruckanstiege verzeichnet werden können.

Der Blutdruckabfall unter Alfentanil-Etomidat ist durch die opiat-spezifische Bradykardie und durch eine opioid-charakteristische periphere Vasodilatation wie sie auch unter Fentanyl zu beobachten ist (Freye 1977) zu erklären. Diese sekundäre Nebenwirkung ist bei der Methohexital-Halothan-Gruppe viel ausgeprägter und stellt einen Effekt dar, der als unspezifisch zu interpretieren ist. Denn neben einer direkten Vasodilatation muß auch eine negativ inotrope Wirkung der beiden Anästhetika Methohexital und Halothan in Erwägung gezogen werden (Soga und Beer, 1972). Diese Annahme wird durch die Tatsache unterstrichen, daß die therapeutische Breite (LD_{50}/ED_{50}) für Brevimytal und Halothan im Vergleich zu Alfentanil und Etomidat um ein vielfaches geringer ist. Während die therapeutische Breite Methohexital : Alfentanil = 35:1080 beträgt (De Castro et al. 1982), liegt dieses Verhältnis für Etomidat : Halothan bei 144:3,5 (Etschenberg 1973). Es kann deshalb davon ausgegangen werden, daß bei einer versehentlichen Überdosierung größere Blutdruckabfälle bei der Methohexital-Halothan-Grupe zu antizipieren sind; eine versehentliche Überdosierung von Alfentanil hat wegen der geringeren negativen Kreislaufbeeinträchtigung keine Auswirkung (De Castro et al., 1979). Hervorzuheben ist jedoch, daß hierdurch möglicherweise eine durch das Opioid induzierte zentrale Atemdepression prolongiert wird.

Diese Nebenwirkung muß besonders dann berücksichtigt werden, wenn Alfentanil mit dem Hypnotikum Etomidat kombiniert wird. So schein eine kortikale Dämpfung durch das Hypnotikum die zentral-induzierte Atemdepression durch das Opioid zu verstärken bzw. erst klinisch zum Ausdruck zu bringen (Freye et al. 1983a). Eine solche Atemdepression läßt sich jedoch sehr gut mit einem Opioidantagonisten wie z. B. Levallorphan oder Naloxon antagonisieren, ein Vorteil, der auch in der vorliegenden Studie demonstriert werden konnte. Dieser Vorteil, eine sekundäre Atemdepression unter Methohexital-Halothan zu antagonisieren, liegt nicht vor. Da es für diese Pharmaka kein spezifisches Antidot gibt, ist eine sekundäre Atemdepression nur durch eine prolongierte Beatmung zu therapieren.

4.3. Zukünftige Forderungen an ein Anästhetikum für operative Kurzeingriffe

Während die pharmakologischen Eigenschaften von Alfentanil, sein schneller Wirkungseintritt, seine kurze Wirkdauer, seine ausreichende Analgesie, seine große therapeutische Breite, bei auffälliger Kreislaufstabilität und der Möglichkeit zur Antagonisierung als vorteilhaft angesehen werden können, sind die Nachteile wie Atemdepression, Muskelrigidität sowie postoperativ Nausea und Erbrechen nicht zu übersehen. Ein optimales Pharmakon sollte keine Nebenwirkungen aufweisen. Deshalb besteht weiterhin die zentrale Forderung an ein Analgetikum der neueren Generation, keine Atemdepression zu induzieren. Die weiteren Nebeneffekte sind hierbei von untergeordneter Bedeutung.

Hinweise für die Existenz solcher Analgetika mit spezifischem Wirkprofil liefern ermutigende Ergebnisse am Tier, wo ein Derivat aus der Benzomorphanreihe, das Bremazocine, selbst bei hoher Dosierung (bis zu 80 µg/kg) keine Atemdepression und Kreislaufbeeinträchtigung hervorruft (Freye et al. 1983b). Bis eine solche Substanz jedoch ihren Weg in die Klinik gefunden hat, und bezüglich der Toxikologie und seines pharmakologischen Wirkprofil genügend charakterisiert wurde, sowie die Verträglichkeitsstudien am Menschen Unbedenklichkeit attestiert haben, werden sicher noch Jahre vergehen, die von einer intensiven pharmakologischen Untersuchung geprägt sind.

In den vergangenen Jahrzehnten war es üblich, Narkosen mit einem einzigen Narkotikum (z. B. Äther) durchzuführen. Erst neuere Erkenntnisse haben dazu geführt, jede der drei Narkosekomponenten, wie Schmerzzausschaltung, Schlaf und Muskelentspannung mit einem spezifisch wirkenden Pharmakon zu erreichen. Dabei kann die Einzeldosis jedes Medikamentes so niedrig gehalten werden, daß die Nebenwirkungen nur noch vereinzelt und in geringem Maße auftreten. Der Einsatz immer selektiv-wirkender Pharmaka mit größerer therapeutischen Breite und weniger Nebenwirkungen gipfelt momentan in dem Einsatz von Etomidat für die Schlafinduktion und von Alfentanil in der Schmerzkupierung. Die spezifische, schlafinduzierende Wirkung bei kurzer Wirkdauer und das Fehlen von schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Histaminfreisetzung und Kreislaufbeeinträchtigung haben dazu geführt, daß Etomidat immer häufiger bei sogenannten Kurznarkosen Verwendung findet (Schockenhoff et al. 1980, Doenicke et al. 1974, Pille und Reuss 1978).

Die Kombination mit einem Analgetikum ermöglicht zusätzlich die Blockade von noziceptiven Impulsen, wodurch auch schmerzhafte Eingriffe durchgeführt werden können (Schüttler und Stoeckel 1982, Steegers et al. 1982, Kay und Stephenson 1980).

Der Vorteil, Schlaf und Analgesie durch 2 unterschiedliche Pharmaka mit ähnlicher Wirkdauer zu induzieren, wird in der vorliegenden Studie offenbar; die raschere postoperative Erholung bis zur vollständigen zeitlichen und örtlichen Orientierung im Vergleich zu Mehtohexital-Halothan ist offensichtlich. Hieraus kann die potentielle Möglichkeit abgeleitet werden, die Kombination Alfentanil-Etomidat, mit entsprechend individuell niedrigerer Dosierung für ambulante Kurznarkosen, z. B. Bronchoskopien, Abzeßspaltung, einzusetzen. Der Patient könnte dann ein bis zwei Stunden nach dem Eingriff unter Begleitung wieder nach Hause entlassen werden, so daß die "Ambulanznarkose", wie sie von Landauer 1982 für die verschiedensten Anästhetika bezüglich ihrer Vor- und Nachteile beschrieben wird, noch um Alfentanil bereichert worden ist.

5. Zusammenfassung: "Die kombinierte Anwendung von dem Opioid Alfentanil und dem Hypnotikum Etomidat"

Opioide waren bis zum heutigen Zeitpunkt zur Verwendung bei kurzen operativen Eingriffen unter 30 Minuten durch ihre schlechte Steuerbarkeit charakterisiert. Eine neuerer Abkömmling aus der Piperidinreihe, das Alfentanil (Rapifen^{R}) beinhaltet aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften, was Steuerbarkeit und Wirkdauer anbetrifft, gewisse Vorteile.

Zur Beurteilung der praktischen Anwendung wurde bei zwei homogenen Gruppen von je 50 sonst gesunden Patienten (ASA Gruppe I), die sich einem gynäkologischen Eingriff unterziehen mußten, die Narkose einmal mit Alfentanil (70 µg/kg) und dem Hypnotikum Etomidat (200 µg/kg) bzw. ein anderes Mal mit dem Barbiturat Methohexital (1 mg/kg) und dem volatilen Anästhetikum Halothan (0,7 bis 2,0 Vol%) unter Lachgas-Sauerstoffbeatmung (4:2) durchgeführt.

Die Fragestellungen bei der Untersuchung waren wie folgt:

1. Bestehen unterschiedliche Kreislaufeffekte bei der Verwendung des kurz wirkenden Opioids Alfentanil in Kombination mit dem reinen Hypnotikum Etomidat gegenüber der klassischen Methohexital-Halothan-Narkose?
2. Wie lange dauert es, bis in beiden Gruppen eine aureichende chirurgische Analgesie eintritt?
3. Bestehen unterschiedliche Aufwach- und Orientierungszeit in beiden Patientenkollektiven?

Unter Beurteilung des Kreislaufverhaltens (arterieller Blutdruck, Herzfrequenz), der Atmung, der Aufwachzeit sowie der Zeit bis zur völligen örtlichen und zeitlichen Orientierung in der postoperativen Phase wurden unter Berücksichtigung der beiden Narkosetechniken folgende Ergebnisse ermittelt:

1.) Alfentanil/Etomidat führt in einem schnelleren Wirkungseintritt bis zur chirurgischen Analgesie
2.) Die schnellere postoperative Ansprechbarkeit sowie der schnellere zeitliche und örtliche Orientierung der Patienten nach Alfentanil/Etomidat ist im Vergleich zur Methohexital/Halothangruppe hoch signifikant.

3.) Deutliche Nebenwirkungen wie Apnoe, eine verlängerte Thoraxrigidität und häufiger Nausea und Erbrechen in der postoperativen Phase waren besonders nach Alfentanil/Etomidat offenkundig. Unter Dosisreduktio und Einsatz eines potenten Antiemetikums sind diese Nebeneffekte kontrollierbar.

Aus den Ergebnissen leitet sich die Möglichkeit zum Einsatz der Pharmaka Alfentanil und Etomidat für die Ambulanznarkose ab.

6. Literaturverzeichnis

1) Adams, A.P., D.A. Pybus: Delayed respiratory depression after use of fentanyl during anesthesia Brit. Med. J. 1 (1978), 278

2) Arner, S., E. Gordon: The antagonist effect of naloxone hydrochloride after neurolept-anesthesia during neurosurgery. Acta Anaesth. Scand. 20 (1976), 201

3) Barry, C.T., R. Lawson, D.G.D. Davidson: Recovery after methohexitone and thiopentone. Anaesthesia 22 (1967), 228

4) Becker, K.E.: Plasma levels of thiopental necessary for anesthesia. Anesthesiology 49 (1978), 192

5) Bovill, J.G., P.S. Sebel, C.L. Blackburn, J. Heykants: Kinetics of alfentanil and sufentanil: A Comparison. Anesthesiology (ASA Abstracts) 55, 3 (1981), A 174

6) Bovill, J.G., P.S. Sebel: Pharmacokinetics of high-dose fentanyl: A study in patients undergoing cardiac surgery. Br. J. Anaesth. 52 (1981), 795

7) Brodie, B.B., L.C. Mark, E.M. Papper, P.A. Lief, E. Bernstein, E.A. Rovenstein: The fate of thiopental in man and a method for its assumption in biological material. J. Pharmacol. Exper. Ther. 98 (1956), 95

8) Brown, J.H., B.J. Pleuvry: Antagonism of the respiartory effects of alfentanil and fentanyl by naloxone in the conciuos rabbit. Br. J. Anaesth. 53 (1981), 1033

9) Brückner, J.B., B. Marquardt, M. Khan Rahmann, J. Passian, A. Weymar: Anästhesieeinleitung mit Etomidat - Ergebnisse der klinischen Prüfung. Probleme der intravenösen Anästhesie. Ed.: Perimed Verlagsgesellschaft, Erlangen, W.F. Henschel, (1976), 275

10) Darbinjan, T.M., N.V. Prjadkin, B.M. Shoznikov, G.L. Andreeva: Hemodynamics in different methods of induction anaesthesia with new drugs. Excerpta Medica Amsterdam, Oxford (1978), 244

11) De Castro, J., A. van de Water, L. Wouters, R. Xhonneux, R. Reneman, B. Kay: Comparative study of cardiovascular, neurological and metabolic side-effects of eight narcotics in dogs. Acta Anaesthesiol. Belg. 30 (1979), 5

12) De Castro, J., S. Andrieu, J. Boogaerts: New Drug Series, Ars Med. 1 (1982), 84

13) Dick, W.: Ketamin in Notfall- und Katastrophenmedizin. 1. Internationales Symposium über Anästhesie, Reanimation- und Intensivbehandlungsprobleme. Zürs, März 1980

14) Dick, W., E. Knoche, P. Milevsky, J.E. Schmitz: Influence of flunitrazepam on body function. South. African., Med. J. (1979), 277

15) Doenicke, A., J. Kugler, W. Lorenz, E. Wagner: Etomidate, ein neues intravenöses Hypnotikum. In: Probleme der intravenösen Anästhesie, Ed.: W.F. Henschel, Schattauer Verlag, Stuttgart (1974), 185

16) Doenicke, A., W. Spiess, L. Kalmar, B. Grote: Klinische Erfahrungen mit Etomidat bei diagnostischen Untersuchungen und kurzen Operationen. In: Probleme der intravenösen Anästhesie. Ed.: W.F. Henschel, Perimed Verlagsgesellschaft, Erlangen (1976), 307

17) Dundee, J.W.: New i.v. anaesthetics. J. Anaesth. 51 (1979a), 641

18) Dundee, J.W.: Intravenous anaesthetic agents. Arnold, London 1979b

19) Eckenhoff, J., M. Helrich: The effects of narcotics thiopental and nitrous oxide upon respiration and the respiratory response to hypercapnia. Anesthesiology 19 (1958), 240

20) Etschenberg, E.: Anästhesie mit Droperidol und Fentanyl. Editio Cantor KG, Aulendorf 1973

21) Feuerstein,V.: Die intravenöse Narkose. In Lehrbuch der Anästhesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie, Hrsg: R. Frey, W. Hügin, O. Mayerhofer, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1982)

22) Fischer, K.-J.: Der Einfluß von Anästhetika auf die Kontraktionsdynamik des Herzens. Anaesth. Intensivmed. 117, Berlin, Springer Verlag, Heidelberg New York, (1979)

23) Freye, E.: The effects of fentanyl on the resistance and capacitance vessels of the dog hind limb. Drug Res. 5 (1977), 1037

24) Freye, E., E. Hartung, A. Klatte, J. Abel: Plasma levels of alfentanil and etomidate in patients and their relation to compressed power spectral analysis of the EEG. Acta Anaesthesiol. Belg. 34 (1983a), 87

25) Freye, E., E. Hartung, G.K. Schenk: Eine neue Substanzgruppe von Opioiden. Anästh. Intensivmed. 24 (1983b), 326

26) Goodman, L. S., A. Gilman: The pharmacological basis of therapeutics. MacMillan, London/Toronto, 1970

27) Gregory, G.A.: Out-patient anaesthesia. In Anaesthesia, Ed: Miller RD, Churchill Livingstone, New York, Edinburgh, London, Melbourne, (1981)

28) Hess, R., A. Herz, V. Friedel: Pharmakokinetics of fentanyl in view of the importance for limiting the effects. J. Pharmacol. Exp. Ther. 179 (1971), 974

29) Hutschenreuther, K., A.J. Ismaily, K. von Blohn, R. Rust: Klinische Erfahrungen mit Etomidat zur Narkoseeinleitung und -unterhaltung. Anaesth. Intensivther. Notfallmed. 16 (1981), 5

30) Heykants, J.J.P., W.E.G. Meuldermans, L.J.M. Michiels, P.J. Lewi, P.A.J. Janssen: Distribution, metabolism and excretion of etomidate, a short acting hypnotic drug in the rat. Comparative study of (R)-(+) and (S)-(-)-Etomidate. Arch. Pharmacodyn. 216, (1975), 1

31) Janssen, P.A.J., C.J.E. Niemegeers, K.H.L. Schellekens, F.M. Lennarts: Etomidate (R16659) a potent short acting and relatively atoxic intravenous hypnotic agent in rats. Drug Res. 21 (1979), 1234

32) Janssen, P.A.J.: A review of the chemical features associated with strong morphine-like activity. Br. J. Anaesth., 34 (1962), 260

33) Janssen, P.A.J., C.J.E. Niemeegers, J.G.C. Dony: The inhibitory effect of fentanyl and other morpine-Like analgetics on the warm water induced tail withdrawal reflex in rats. Drug Res., 13 (1963), 502

34) Kay, B., B. Pleuvry: Human volunteer of alfentanil (R 39 209), A New short acting narcotic analgesia. Anaesthesia 35 (1980), 952

35) Kay, B., D.K. Stephenson: Alfentanil (R 39 209): Initial clinical experience with a new narcotic analgesic. Anaesthesia 35 (1980), 1197

36) Kettler, D., H. Sonntag, U. Wolfram-Donath, H.J. Hoeft, D. Regensburger, H.D. Schenk: Haemodynamics, myocardial function, oxygen requirement and oxygen supply of the human heart after administration of etomidate. Anesthesiology 106 (1977), 81

37) Klotz, V., T.S. Mc Horse, G.R. Wilkinson, S. Schenker: The effect of cirrhosis on the disposition and elimination of meperidine in man. Clin. Pharmacol. Ther. 16 (1974), 667

38) Kramer, M., D. Kling, P. Walter, B.v. Bormann, G. Hempelmann: Alfentanil, ein neues kurzwirkendes Opioid. Anaesthesist 32 (1983), 265

39) Kugler, J., A. Doenicke, M. Laub: The EEG after etomidate. In Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Ed. Doenicke, A. Band 106 (1977), 31

40) Landauer, B.: Geeignete Verfahren für die ambulante Anästhesie: Die Allgemeinnarkose. Anästh. Intensivmed. 23 (1982)

41) Lee, J.A., R.S. Atkinson: Synopsis der Anästhesie. Gustav Fischer-Verlag, Stuttgart, New-York 1978

42) Mattila, M.A.K., H.M. Larni, S.E. Nummi, P.O. Perkola: Effect of diazepam on emergence from ketamine anaesthesia. A double-blind study. Anaesthesist 28 (1979), 20

43) Mattila, M.A.K., K. Säilä, T. Kokko, T. Kärkkäinen: Comparison of diazepam and flunitrazepam as adjuncts to general anaesthesia in preventing arousal following surgical stimuli. Br. J. Anaesth. 51 (1979), 329

44) Mc Clain, D.A., C.C.J. Hug: Intravenous fentanyl kinetics. Clin. Pharmacol. Ther. 28 (1980), 106

45) Michiels, M., R. Hendricks, J. Heykants: A sensitive radioimmunoessay for fentanyl. Plasma levels in dog and man. Eur. J. Clin. Pharmacol. 12 (1977), 153

46) Mortensen, P.T.: Droperidol (Dehydrobenzperidol^{R}); postoperative anti-emetic effect when given intravenously to gynecological patients. Acta Anaesth scand 26 (1982), 48

47) Niemegeers, C.J.E., P.A.I. Janssen: Alfentanil (R 39 209) - A particularly short-acting intravenous narcotic analgesic in rats. Drug Dev. Res. 1 (1981), 8

48) Osswald, P.M., H.-J. Hartung: Klinische Pharmakologie der intravenösen Einleitungsnarkotika. Anästh. Intensivmed. 1 (1980), 9

49) Patschke, D.: Einfluß hoher Dosen von Fentanyl und Piritramid auf Hämodanymik, Koronardurchblutung und myokardialen Sauerstoffverbrauch. Anaesthesist, 25 (1976), 309

50) Patschke, D., J.B. Brückner, J.W. Gethmann, J. Tarnow, A. Weymar: A comparison of the effects of intravenous induction agents (thiopentone, methohexitone) on haemodynamics and myocardial oxygen consumption in dogs. In: Etomidate. Ed. Doenicke, A., Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 106, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, (1977), 49

51) Peter, K., K. van Ackern, B. Frey, R. Schoenian: Die Wirkung verschiedener Narkotika auf Herz und Kreislauf. Z. Prakt. Anästh. Wiederbel., 5 (1972), 263

52) Pert, C.B., S.M. Snyder: Opiate Receptor: Demonstration in nervous tissue. Science 179 (1973), 447

53) Pille, U., G.-U. Reuss: Bronchioskopien in Allgemeinnarkose mit Etomidat. HNO 20 (1978), 320

54) Simon, E.J., J.M. Hiller, J. Edelmann: Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic ^{3}H-etorphine to rat brain homogenate. Proc. Acad. Sci 70 (1973), 1947

55) Soga, D., R. Beer: Myokardkontraktilität und Narkose. Anaesthesist 21 (1972), 165

56) Schuermans, V., J. Dom, J. Dony, H. Scheijground, J. Brugmans: Multinational evaluation of etomidate for anaesthesia induction. Anaesthesist 27 (1978), 52

57) Schüttler, J., F.H. Stoeckel: Alfentanil (R 39 209), ein neues kurzwirksames Opioid. Pharmakokinetik und erste klinische Erfahrungen. Anaesthesist 31 (1982), 10

58) Schockenhoff, B., P. Hoffmann, P. Plantiko: Blutgasanalytische Untersuchungen unter Kurznarkose mit Fentanyl und Etomidat. Anaesthesist 29 (1980), 311

59) Stanski, D.R., D.J. Greenblatt, E. Löwenstein: Kinetics of intramuscular and intravenous Morphine. Clin. Pharmacol. Ther. 24 (1978), 52

60) Steegers, P.A., L.H.D.J. Booij, R. Pelgrom: Continous infusion of alfentanil. Acta Anaesth. Belg. 33(1982), 2

61) Stöckel, H., J.H. Hengstmann, J. Schüttler: Pharmakokinetics of fentanyl as a possible explanation for recurrence of respiratory depression, Br.J. Anaesth. 51 (1979), 741

62) Tammisto, T.: Anwendung von Naloxone nach N_2O/O_2-Fentanyl-Kombinationsnarkosen. Anaesthesiol. Info. 465, (1977)

63) Tarnow, J., Hess, W.: Flunitrazepam - Vorbehandlung zur Vermeidung kardiovaskulärer Nebenwirkungen von Ketamin. Anaesthesist 28 (1979), 468

64) Thompson G.E., J.M. Remington, B.S. Millman, L.D. Bridenbaugh: Experience with outpatient anaesthesia. Anaesth. Analg. 52 (1973), 881

65) Vickers, M.D., F.G. Wood-Smith, H.C. Stewart: Drugs in anaesthetic practice. Butterworths, London, Boston, (1978)

66) Wauquier, A., W.A.E. van den Broeck, C.J.E. Niemeegers, P.A.J. Janssen: Effects of morphine, fentanyl, sufentanil and the short-acting morphine-like analgesic alfentanil on the EEG in dogs. Drug Dev. Res. 1 (1981), 167

67) Whitwam, J.G.: Adverse reactions to i.v. induction agents. Br. J. Anaesth. 50 (1978),677

68) Wilson, R.D., J.V. Forestner, M.H. Hendrickson, T.J. Herrin, P.F. Normann: Cardiovascular effects of drug ketamine. Anesthesiology 51 (1979), 35

69) Wood-Smith, F.G., M.D. Vickers, H.C. Stewart: Drugs in anaesthetic practice. Butterworth & Co, London (1973)

Herrn PD Dr. E. Freye möchte ich für seine hilfreiche Unterstützung während der experimentellen Arbeit und Ratschläge bei der schriftlichen Verfassung danken. Durch seine Anregungen hat er wesentlich zum Ergebnis der vorliegenden Arbeit beigetragen.

Herrn Dr. E. Hartung danke ich für die Hilfe in initialer Phase der Entstehung dieser Doktorarbeit. Der experimentelle Teil wurde in der Anästhesie-Abteilung der Städtischen Kliniken Duisburg durchgeführt, dem Chefarzt der Abteilung, PD Dr. H. Montel bin ich für seine Unterstützung dabei sehr dankbar.

Die Firma "Janssen" aus Neuss war behilflich bei der Niederschrift der Arbeit, so daß ich mich bei dem Menagement der Firma und besonders bei Frau Bott, die die komplette Textverarbeitung übernahm, besonders bedanke.

Meiner Frau und meinen Eltern spreche ich ebenfalls meinen Dank aus, weil sie mir in den letzten drei Jahren, die ich für die Arbeit benötigte, mit moralischer Unterstützung zur Seite standen. Meiner Frau danke ich zusätzlich für die Übernahme der technischen Abwicklung.

L E B E N S L A U F

Am 3. Januar 1950 wurde ich, Mirko Milutinovic, in Belgrad/ Jugoslawien als Sohn des Metallarbeiters Milan Milutinovic und seiner Frau Bosiljka Milutinovic, geb. Vasiljevic geboren.

Von 1957 bis 1964 besuchte ich die Volksschule und von 1964 bis 1968 das Gymnasium in Sarajevo, wo ich 1968 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1968 bis 1974 studierte ich Medizin an der Medizinischen Fakultät der Universität Sarajevo, die Abschlußprüfung bestand ich im Oktober 1974. Unmittelbar danach wurde ich für elf Monate zum Militär eingezogen.

November 1975 begann ich die gynäkologische Ausbildung an der Maternité Port-Royal in Paris, ein Jahr später kehrte ich nach Jugoslawien zurück um mich mit Arbeitsmedizin am Institut für Arbeitsmedizin in Zenica zu beschäftigen. Von Juli 1977 bis Ende 1978 setzte ich die gynäkologische Ausbildung in der gleichen Stadt fort.

Am 1. Januar 1979 begann ich die Ausbildung zum Arzt für Anaesthesiologie in der Bundesrepublik Deutschland und über Tuttlingen und Dinslaken kam ich am 1. Julli 1980 zur Universitätsklinik Düsseldorf, wo ich ein Jahr lang wissenschaftlicher Mitarbeiter am Institut für Anästhesiologie war. Danach wechselte ich nach Duisburg, wo ich im Februar 1984 die Anerkennung als Arzt für Anästhesiologie erlangte.

Seit November 1984 bin ich als Oberarzt in der Anästhesie-Abteilung des Mönchengladbacher Krankenhauses Neuwerk tätig.

Mönchengladbach, den 5. Februar 1985